

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

In re Patent Application of:
Takeshi Urano

Application No.: NEW APPLICATION

Confirmation No.: N/A

Filed: February 18, 2004

Art Unit: N/A

For: PACKINGS FOR LIQUID CHROMATOGRAPHY,
PROCESS FOR PREPARING AND USAGE

Examiner: Not Yet Assigned

CLAIM FOR PRIORITY AND SUBMISSION OF DOCUMENTS

MS Patent Application
Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, VA 22313-1450

Dear Sir:

Applicant hereby claims priority under 35 U.S.C. 119 based on the following prior foreign application filed in the following foreign country on the date indicated:

<u>Country</u>	<u>Application No.</u>	<u>Date</u>
Japan	2003-039244	February 18, 2003

In support of this claim, a certified copy of the said original foreign application is filed herewith. Applicant believes no fee is due with this response. However, if a fee is due, please charge our Deposit Account No. 18-0013, under Order No. KSM-0221 from which the undersigned is authorized to draw.

Dated: February 18, 2004

Respectfully submitted,

By 
David T. Nikaido

Registration No.: 22,663

Lee Cheng

Registration No.: 40,949

RADER, FISHMAN & GRAUER PLLC

1233 20th Street, N.W., Suite 501

Washington, DC 20036

(202) 955-3750

Attorneys for Applicant

日 本 国 特 許 庁

JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日 2 0 0 3 年 2 月 1 8 日
Date of Application:

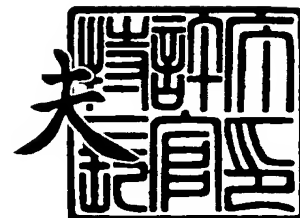
出 願 番 号 特 願 2 0 0 3 - 0 3 9 2 4 4
Application Number:
[ST. 10/C] : [J P 2 0 0 3 - 0 3 9 2 4 4]

出 願 人 ダイソー株式会社
Applicant(s):

2 0 0 4 年 1 月 1 9 日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今 井 康 夫



出証番号 出証特 2 0 0 4 - 3 0 0 0 8 5 7

【書類名】 特許願

【整理番号】 P030055

【提出日】 平成15年 2月18日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 G01N 30/48

【発明者】

 【住所又は居所】 大阪府大阪市西区江戸堀 1 丁目 1 0 番 8 号 ダイソー株式会社内

 【氏名】 浦野 武

【特許出願人】

 【識別番号】 000108993

 【氏名又は名称】 ダイソー株式会社

【代理人】

 【識別番号】 100083149

 【弁理士】

 【氏名又は名称】 日比 紀彦

【選任した代理人】

 【識別番号】 100060874

 【弁理士】

 【氏名又は名称】 岸本 瑛之助

【選任した代理人】

 【識別番号】 100079038

 【弁理士】

 【氏名又は名称】 渡邊 彰

【選任した代理人】

 【識別番号】 100069338

 【弁理士】

 【氏名又は名称】 清末 康子

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 189822

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

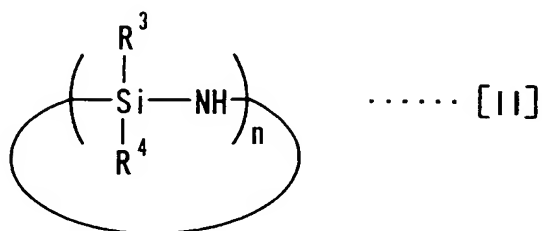
【書類名】 明細書

【発明の名称】 液体クロマトグラフィー用充填剤、その製造方法および用途

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 化学修飾剤で表面修飾されたシリカゲルに下記一般式 [II] で表されるエンドキャッピング剤を液相または気相で反応させてシリカゲル表面の残存シラノール基にエンドキャッピング剤を化学結合させることを特徴とする液体クロマトグラフィー用充填剤の製造法。

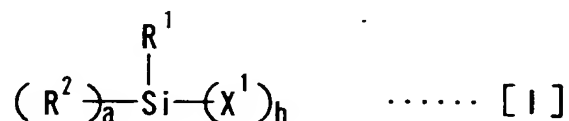
【化 1】



式中、 R^3 および R^4 は、同一または異なり、炭素数 1～4 のアルキル基、 n は環を形成するユニットの係数で 2～10 の整数をそれぞれ意味する。

【請求項 2】 化学修飾剤が下記一般式 [I] で表されるアルキルシランである請求項 1 に記載の液体クロマトグラフィー用充填剤の製造法。

【化 2】



式中、 X^1 はハロゲン原子もしくは炭素数 1～4 のアルコキシ基、 R^1 はアルキル基またはアリール基、 R^2 は炭素数 1～4 のアルキル基をそれぞれ意味する。 a は R^2 の係数で 0～2 の整数、 b は R^1 の係数で 1～3 の整数をそれぞれ意味し、 $a + b = 3$ である。

【請求項 3】 一般式 [I] の R^1 としてのアルキル基が末端にアリール基

、アミノ基もしくはシアノ基を有するか、または、非末端にアミド基、カーバメート基またはカーバミド基を有する請求項 2 に記載の液体クロマトグラフィー用充填剤の製造法。

【請求項 4】 請求項 1 ～ 3 のいずれかに記載の方法により製造された液体クロマトグラフィー用充填剤。

【請求項 5】 ^{29}Si 固体 NMR により求められるシラノール残量が 5 % 以下である請求項 4 に記載の液体クロマトグラフィー用充填剤。

【請求項 6】 請求項 4 または 5 に記載される液体クロマトグラフィー用充填剤が充填された液体クロマトグラフィー用カラム。

【請求項 7】 請求項 6 に記載される液体クロマトグラフィー用カラムを用いた化合物の分析方法または分取方法。

【発明の詳細な説明】

【0 0 0 1】

【発明の属する技術分野】

本発明は、液体クロマトグラフィー用充填剤の新規製造法に関するものである。

【0 0 0 2】

液体クロマトグラフィーは医薬品や食品、天然化合物などの分野で重要な分析分離手段として幅広く使用されている。汎用の液体クロマトグラフィー用充填剤は表面をアルキル基などで修飾した多孔性シリカゲルである。表面修飾シリカゲルとしては、表面の OH 基にケイ素原子を介してオクタデシル基を導入したもの (ODS) が最も一般的であるが、導入基がオクチル基、ブチル基、メチル基などであるものも知られている。また、アルキル基は末端にフェニル基やアミノ基、シアノ基などの官能基を有する場合もある。

【0 0 0 3】

しかし、シリカゲルをアルキル化で表面修飾してもシリカ表面にシラノール基 ($\text{Si}-\text{OH}$) が残存する。残存シラノール基は、塩基性化合物を分析あるいは分取の対象とした場合、同化合物との強い相互作用によりこれを溶出しなかったり、ピークがテーリングするなどの問題がある。それを防ぐため、表面修飾の後

、残存シラノール基を二次シリル化によりエンドキャップし、シリカ表面をより不活性にする必要がある。

【0 0 0 4】

【従来の技術】

従来のエンドキャップ法として、特許文献 1 には、化学修飾剤で表面修飾されたシリカゲルまたは多孔質ガラスに、エンドキャッピング剤として特定のシクロシロキサン、ハイドロジエンシロキサン、アルコキシシランまたはシロキサンを気相反応させてシリカゲル表面の残存シラノール基にエンドキャッピング剤を化学結合させる方法が記載され、特許文献 2 には、シリカゲルに特定のポリジメチルシロキサン、ポリフェニルメチルシロキサン、ポリジフェニルジメチルシロキサン、ポリシアノプロピルメチルジメチルシロキサン、ポリシアノプロピルメチルフェニルメチルシロキサンなどを反応させる方法が記載され、特許文献 3 には、化学修飾剤で表面修飾されたシリカゲルに特定のシラザン、ジシラザン、シロキサン、ポリシロキサンなどの末端付加剤の少なくとも 2 種を 1 8 0 ～ 2 4 0 ℃ で気相反応させる方法が記載されている。

【0 0 0 5】

しかし、これらの方法では、反応に高温が必要である上、シリカ表面の残存シラノール基を十分に少なくすることができない。そのためこれらの方法で得られた充填剤では塩基性化合物のテーリングが防ぎきれない。

【0 0 0 6】

【特許文献 1】

特開平 4 - 2 1 2 0 5 8 号公報。

【0 0 0 7】

【特許文献 2】

特開平 8 - 3 0 4 3 7 1 号公報。

【0 0 0 8】

【特許文献 3】

特開平 1 0 - 7 3 5 7 9 号公報。

【0 0 0 9】

【発明が解決しようとする課題】

本発明は、上記のような実状から、残存シラノール基を極めて少なくし、塩基性化合物のテーリングを著しく抑制した高性能液体クロマトグラフィー用充填剤を提供することを課題とするものである。

【0010】

【課題を解決するための手段】

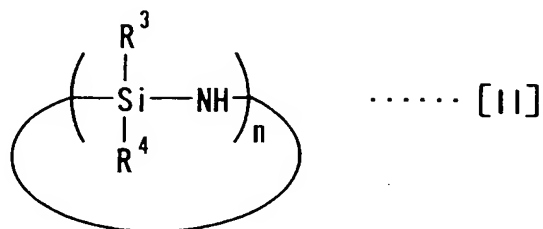
本発明者は、上記課題を解決すべく種々の検討を行った結果、特定化合物を用い特定条件下でエンドキャッピング反応を行う液体クロマトグラフィー用充填剤の製造方法を見出した。

【0011】

すなわち、本発明による液体クロマトグラフィー用充填剤の製造方法は、化学修飾剤で表面修飾されたシリカゲルに下記一般式 [II] で表されるエンドキャッピング剤を液相または気相で反応させてシリカゲル表面の残存シラノール基にエンドキャッピング剤を化学結合させることを特徴とする方法である。

【0012】

【化3】



【0013】

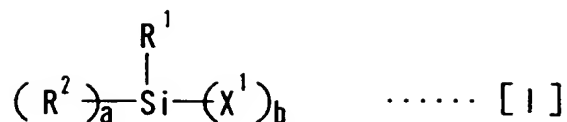
式中、R³およびR⁴は、同一または異なり、炭素数1～4のアルキル基、nは環を形成するユニットの係数で2～10の整数をそれぞれ意味する。

【0014】

上記化学修飾剤は下記一般式 [I] で表されるアルキルシランであることが好ましい。ただし化学修飾剤はこれに限定されない。

【0015】

【化 4】



【0016】

式中、 X^1 はハロゲン原子もしくは炭素数 1～4 のアルコキシ基、 R^1 はアルキル基またはアリール基、 R^2 は炭素数 1～4 のアルキル基をそれぞれ意味する。a は R^2 の係数で 0～2 の整数、b は R^1 の係数で 1～3 の整数をそれぞれ意味し、 $a + b = 3$ である。

【0017】

本明細書および特許請求の範囲において、アルキル基は、直鎖状、分枝状または脂環式のものであってよい。

【0018】

一般式 [I] 中の R^1 としてのアルキル基は、好ましくは 1～50、より好ましくは 1～30 の炭素原子を有する。このアルキル基は、末端にアリール基、アミノ基もしくはシアノ基を有するか、または、非末端にアミド基 ($-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$)、カーバメート基 ($-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$) またはカーバマイド基 ($-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$) を有していてもよい。

【0019】

一般式 [I] 中の R^1 としてのアリール基は、フェニル基、トリル基、ナフチル基などであってよい。

【0020】

上記方法により製造された液体クロマトグラフィー用充填剤は、 ^{29}Si 固体 NMR により求められるシラノール基残量が極めて少ない（好ましくは 5% 以下）ものである。該液体クロマトグラフィー用充填剤が充填された液体クロマトグラフィー用カラムは、特に逆相液体クロマトグラフィーに適しており、化合物、とりわけ塩基性化合物の分析および分取において有用である。

【0021】

原料シリカゲルは、粒子径が通常 $1 \sim 1000 \mu\text{m}$ 、好ましくは $2 \sim 200 \mu\text{m}$ であり、細孔径が通常 $10 \sim 10000$ オングストローム、好ましくは $50 \sim 3000$ オングストロームであり、表面積が通常 $1 \sim 1000 \text{m}^2/\text{g}$ 、好ましくは $5 \sim 600 \text{m}^2/\text{g}$ である多孔性シリカゲルである。分析カラム用の充填剤の原料シリカゲルとしては高純度の球形物が好ましい。

【0022】

一般式 [I] で表される化学修飾剤は、一官能性、二官能性もしくは三官能性のハロゲン原子またはアルコキシ基を有するアルキルシランまたはアリールシランである。化学修飾剤の具体的な例を表 1 に例示する。

【0023】

【表 1】

R ¹ 略号	一官能性アルキル化剤	二官能性アルキル化剤	三官能性アルキル化剤
C 3 0	トリアコンチルジメチルクロロシラン トリアコンチルジメチルメトキシシラン	トリアコンチルメチルジクロロシラン トリアコンチルメチルジメトキシシラン	トリアコンチルトリクロロシラン トリアコンチルトリメトキシシラン
C 2 2	ドコシルジメチルクロロシラン ドコシルジメチルメトキシシラン	ドコシルメチルジクロロシラン ドコシルメチルジメトキシシラン	ドコシルトリクロロシラン ドコシルトリメトキシシラン
C 1 8	オクタデシルジメチルクロロシラン オクタデシルジメチルメトキシシラン	オクタデシルメチルジクロロシラン オクタデシルメチルジメトキシシラン	オクタデシルトリクロロシラン オクタデシルトリメトキシシラン
C 8	オクチルジメチルクロロシラン オクチルジメチルメトキシシラン	オクチルメチルジクロロシラン オクチルメチルジメトキシシラン	オクチルトリクロロシラン オクチルトリメトキシシラン
C 4	ブチルジメチルクロロシラン ブチルジメチルメトキシシラン	ブチルメチルジクロロシラン ブチルメチルジメトキシシラン	ブチルトリクロロシラン ブチルトリメトキシシラン
C 1	トリメチルクロロシラン トリメチルメトキシシラン	ジメチルジクロロシラン ジメチルジメトキシシラン	メチルトリクロロシラン メチルトリメトキシシラン
Ph	フェニルジメチルクロロシラン フェニルジメチルメトキシシラン	フェニルメチルジクロロシラン フェニルメチルジメトキシシラン	フェニルトリクロロシラン フェニルトリメトキシシラン
NH ₂	3-アミノプロピルジメチルメトキシシラン 3-アミノプロピルジメチルエトキシシラン	3-アミノプロピルメチルジメトキシシラン 3-アミノプロピルメチルジエトキシシラン	3-アミノプロピルトリメトキシシラン 3-アミノプロピルトリエトキシシラン
CN	3-シアノプロピルジメチルクロロシラン 3-シアノプロピルジメチルメトキシシラン	3-シアノプロピルメチルジクロロシラン 3-シアノプロピルメチルジメトキシシラン	3-シアノプロピルトリクロロシラン 3-シアノプロピルトリメトキシシラン

【0024】

化学修飾剤として一般式 [I] で表されるものを用いる場合、シリカゲルの表面修飾反応は、通常 60～200℃、好ましくは 100～160℃で、好ましく

は液相中で行う。溶媒としては、シリカゲルおよび化学修飾剤とは反応せずかつ上記反応温度下で安定であるものであればよく、ベンゼン、トルエン、キシレン、メシチレンなどの芳香族炭化水素、ジクロロベンゼンなどの置換芳香族化合物が好ましい。反応圧は通常常圧であるが、反応を $1.5 \sim 5.0 \text{ kg/cm}^2$ の加圧条件下で行ってもよい。反応時間は通常 $0.5 \sim 20$ 時間、好ましくは $3 \sim 10$ 時間である。ピリジン、イミダゾールのような塩基性化合物を添加することが好ましい。

【0025】

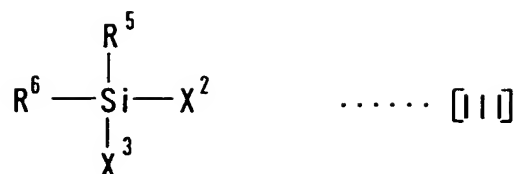
表面修飾反応後の反応液をそのままつぎのエンドキャッピング反応に用いてもよいが、表面修飾反応液から固形分を取り出してこれを洗浄乾燥してからエンドキャッピング反応に用いてもよい。

【0026】

一般式 [II] で表されるエンドキャッピング剤は二官能性環状シラザンであり、好ましくは 1, 1, 3, 3, 5, 5-ヘキサメチルシクロトリシラザン、1, 1, 3, 3, 5, 5, 7, 7-オクタメチルシクロテトラシラザン、1, 1, 3, 3, 5, 5, 7, 7, 9, 9-デカメチルシクロペンタシラザン、1, 1, 3, 3, 5, 5, 7, 7, 9, 9, 11, 11-ドデカメチルシクロヘキサシラザン、1, 1, 3, 3, 5, 5-ヘキサエチルシクロトリシラザン、1, 1, 3, 3, 5, 5, 7, 7-オクタエチルシクロテトラシラザン、1, 1, 3, 3, 5, 5, 7, 7, 9, 9-デカエチルシクロペンタシラザン、1, 1, 3, 3, 5, 5, 7, 7, 9, 9, 11, 11-ドデカエチルシクロヘキサシラザンなどが例示される。これらは単独で用いても2種以上の混合物で用いてもよい。エンドキャッピング剤 [II] を一般式 [III] で表される二官能性シラン（例えば、ジメチルジクロロシラン、ジメチルジメトキシシランなど）と混合して用いてもよい。

【0027】

【化5】



【0028】

式中、X² および X³ は、同一または異なり、ハロゲン原子または炭素数 1 ～ 4 のアルコキシ基、R⁵ および R⁶ は、同一または異なり、炭素数 1 ～ 4 のアルキル基またはアリール基をそれぞれ意味する。

【0029】

エンドキャッピング剤としての二官能性環状シラザンは、トリメチルクロロシランやヘキサメチルジシラザンなどの一官能性のものに比べると、反応できるサイトが多く、より活性であり、またメチルトリクロロシランなどの三官能性のものに比べると、副反応が少ないといった利点がある。二官能性環状シラザンは、類似構造の環状シロキサンに比べると約 50℃ほど高い沸点を有し、液相反応に適している。また、シロキサンの反応では水が副生するのに対し、シラザンを用いた液相反応では、アンモニアが気相に脱して反応の進行に有利である上、未反応シラザンの回収再利用が可能である。

【0030】

エンドキャッピング剤の使用量は、エンドキャッピング剤／表面修飾シリカゲルの重量比で通常 0.1 ～ 2.0 で、好ましくは 0.2 ～ 2.0 である。

【0031】

エンドキャッピング剤はそれ自体をそのまま反応に使用してもよいが、有機溶媒で希釈して使用することもでき、この場合コストが削減できる。希釈に用いる有機溶媒は、エンドキャッピング剤と反応せずかつ反応温度下で安定であるものであればよく、ベンゼン、トルエン、キシレン、メシチレンなどの芳香族炭化水素、ジクロロベンゼンなどの置換芳香族化合物が好適である。希釈倍率は、溶媒／エンドキャッピング剤の重量比で通常 0.1 ～ 200 で、好ましくは 1 ～ 20

である。

【0032】

エンドキャッピング反応は気相で行ってもよいが、液相で行うと反応設備が簡易なものでよい上にバッチ当たりの処理量を増やすことができる。

【0033】

エンドキャッピング反応の反応温度は好ましくは100～200℃、より好ましくは140～180℃である。反応温度が高いほどエンドキャッピング反応を促進する効果があるが、設備にかかる負担が大きい。

【0034】

エンドキャッピング反応は常圧でも行えるが、1.5～5.0 kg/cm²の加圧条件下で行うことが好ましい。また、反応温度に近い沸点を有する有機溶媒を選択することで、反応時の圧力を低く抑えることができ、反応設備の耐圧性に対する要求が緩和される。

【0035】

エンドキャッピング反応の反応時間は通常0.5～20時間、好ましくは3～10時間である。

【0036】

エンドキャッピング反応後、固液分離により未反応のエンドキャッピング剤を回収し、再利用することができる。分離した固形分をメタノールで洗浄し、乾燥して液体クロマトグラフィー用充填剤を得る。

【0037】

【発明の実施の形態】

以下、本発明の実施例を幾つか挙げ、本発明を具体的に説明する。ただし、これら実施例は本発明を限定するものではない。比較として従来のエンドキャッピング剤を用いた例を挙げる。また、市販の代表的なODSカラムについても比較試験を行った。

【0038】

実施例1

シリカゲルとしてダイソーゲルSP-100-5P（球形高純度シリカゲル、

平均粒子径 $5\ \mu\text{m}$ 、細孔径 100 オングストローム、表面積 $450\ \text{m}^2/\text{g}$) 15 g を 200 ml トルエン中で共沸脱水したのち、化学修飾剤としてオクタデシルジメチルクロロシラン 4.7 g とピリジン 1.3 g を加え、この混合物を加熱して 5 時間還流させ、反応混合物の冷却およびろ過の後、得られた固形分をメタノールで数回洗浄し、乾燥して、表面修飾シリカゲル 19 g を得た。

【0039】

得られた表面修飾シリカゲル 19 g とエンドキャッピング剤として 1, 1, 3, 3, 5, 5-ヘキサメチルシクロトリシラザン 20 g とキシレン 200 g をオートクレーブに仕込み、液相中で温度 160°C 、圧力 $1.5\sim 3.0\ \text{kg}/\text{cm}^2$ で 5 時間エンドキャップ反応を行い、反応混合物の冷却およびろ過の後、得られた固形分をメタノールで数回洗浄し、乾燥して、液体クロマトグラフィー用充填剤 20 g を得た。

【0040】

実施例 2

化学修飾剤としてオクタデシルメチルジクロロシラン 5.0 g を用いピリジンの添加量を 2.6 g に変えた以外、実施例 1 と同じ操作を行い、液体クロマトグラフィー用充填剤 20 g を得た。

【0041】

実施例 3

化学修飾剤としてオクタデシルトリクロロシラン 5.3 g を用いピリジンの添加量を 3.9 g に変えた以外、実施例 1 と同じ操作を行い、液体クロマトグラフィー用充填剤 20 g を得た。

【0042】

比較例 1

実施例 1 と同じ化学修飾剤を用いて同じ操作で得られた表面修飾シリカゲル 19 g を、エンドキャッピング剤としてトリメチルクロロシラン 20 g とトルエン 200 g 中に仕込み、液相中で温度 110°C 、常圧で 5 時間エンドキャップ反応を行い、得られた反応混合物を実施例 1 と同様に処理して液体クロマトグラフィー用充填剤 20 g を得た。

【0043】

比較例 2

実施例 1 と同じ化学修飾剤を用いて同じ操作で得られた表面修飾シリカゲル 19 g とヘキサメチルジシラザン 20 g とトルエン 200 g をオートクレーブに仕込み、液相中で温度 140℃、1.5～3.0 kg/cm² で 5 時間エンドキャップ反応を行い、得られた反応混合物を実施例 1 と同様に処理して液体クロマトグラフィー用充填剤 20 g を得た。

【0044】

比較例 3

G 社製 ODS カラム I (内径 4.6 mm、長さ 150 mm) を用意した。

【0045】

比較例 4

Y 社製 ODS カラム P (内径 4.6 mm、長さ 150 mm) を用意した。

【0046】

比較例 5

N 社製 ODS カラム M (内径 4.6 mm、長さ 150 mm) を用意した。

【0047】

比較例 6

S 社製 ODS カラム C (内径 4.6 mm、長さ 150 mm) を用意した。

【0048】

評価試験

1) シラノール基残量の定量

実施例および比較例で得られた液体クロマトグラフィー用充填剤すなわちエンドキャップされたシリカゲルについて、高分解能 500 MHz ²⁹Si 固体 NMR (日本電子社製「J e o l E C P - 5 0 0」) を用いて、シングルパルスマジックアングルスピンング法で、下記条件で、²⁹Si 種の NMR 測定を行い、得られた NMR スペクトルから下記式によりシラノール基残量を算出した。

【0049】

$$\text{シラノール基残量} = [Q^3 / (Q^3 + Q^4)] \times 100$$

Q³: -100 ppm 付近にシラノール基を持つ S_i 種に属するピークの積分値

Q⁴: -110 ppm 付近にシラノール基を持たない S_i 種に属するピークの積分値

シラノール基残量はもちろん低い方がよく、5%以下であることが好ましい。

²⁹S_i-NMR 測定条件

回転数: 5000 Hz

磁場強度: 11.7 T

共鳴周波数: 99.36 MHz

パルス長: 2.8 μs

測定周期: 25 s

スキャン回数: 2500

【0050】

実施例 1～3 および比較例 1～2 の液体クロマトグラフィー用充填剤の ²⁹S_i-NMR チャートを図 1、図 3、図 5、図 7 および図 9 にそれぞれ示す。これらから分かるように、実施例 1～3 の液体クロマトグラフィー用充填剤では、残存シラノール基 (-100 ppm 付近のピーク (Q³)) は検出されなかった。

【0051】

実施例 1～3 および比較例 1～2 の液体クロマトグラフィー用充填剤について求めたシラノール基残量を表 2 に示す。表 2 から分かるように、実施例 1～3 の液体クロマトグラフィー用充填剤ではシラノール基残量は 0% であり、好ましい結果であった。比較例 1～2 の液体クロマトグラフィー用充填剤ではシラノール基残量が多く、好ましくない結果であった。

【0052】

2) 液体クロマトグラフィー評価

実施例および比較例で得られた液体クロマトグラフィー用充填剤をステンレススチールカラム (内径 4.6 mm、長さ 150 mm) に充填し、アミトリプチリンを標準サンプルに用いて、液体クロマトグラフィー評価試験を行った。アミトリプチリンは抗うつ作用を有する強塩基性の化合物であり (pK_a = 9.4)、

液体クロマトグラフィーにおいてテーリングが激しく分析が難しい代表的な化合物である。液体クロマトグラフィー評価試験は、移動相を構成する緩衝液として残存シラノール基の影響を最も受けやすいもの（pH 7.0、温度 20℃）を用い、下記操作条件で行った。実施例 1～3 および比較例 1～6 の液体クロマトグラフィー用充填剤のアミトリプチリンの液体クロマトグラフィーチャートを図 2、図 4、図 6、図 8、図 10、図 11、図 12、図 13 および図 14 にそれぞれ示す。

【0053】

実施例 1～3 および比較例 1～6 の液体クロマトグラフィー用充填剤について、非対称係数（ A_s ）を下記式のように 10% ピーク高さ基準で計算した。得られた値を表 2 および表 3 に示す。非対称係数は好ましくは 3.0 以下、理想的には 1.0 であり、値が低いほどピークの対称性がよく、テーリングが少ないことを意味する。これらの表から分かるように、実施例 1～3 の液体クロマトグラフィー用充填剤では、非対称係数は 3.0 以下であり、好ましい結果であった。比較例 1～6 の液体クロマトグラフィー用充填剤では、非対称係数は 3.0 を大きく上回り、好ましくない結果であった。

【0054】

$$A_s = b / a$$

a : 10% ピーク高さにおけるピーク前半のピーク幅である。

【0055】

b : 10% ピーク高さにおけるピーク後半のピーク幅である。

【0056】

液体クロマトグラフィーの操作条件

移動相: 20 mM K_2HPO_4 - KH_2PO_4 緩衝液 (pH = 7.0)

／メタノール

= 35 / 65 (体積比)

流速: 1.4 ml / 分

カラム温度: 20℃

検出器: UV 240 nm

サンプル: アミトリプチリン (0.75 mg/ml, 10 μ l)

【0057】

【表 2】

	化学修飾剤	エンドキャピング剤	シラノール基残量 (%)	非対称係数 (A s)
実施例 1	オクタデシルジメチル クロシラン	1, 1, 3, 3, 5, 5 -ヘキサメチルシクロ トリシラザン	0	2. 2
実施例 2	オクタデシルジメチルジ クロシラン	1, 1, 3, 3, 5, 5 -ヘキサメチルシクロ トリシラザン	0	2. 5
実施例 3	オクタデシルトリクロ ロシラン	1, 1, 3, 3, 5, 5 -ヘキサメチルシクロ トリシラザン	0	2. 9
比較例 1	オクタデシルジメチル クロシラン	トリメチルクロロシラ ン	13. 1	6. 2
比較例 2	オクタデシルジメチル クロシラン	ヘキサメチルジシラザ ン	12. 2	5. 6

【0058】

【表 3】

	市販カラム	非対称係数 (A s)
比較例 3	G社製ODSカラム I	4. 9
比較例 4	Y社製ODSカラム P	7. 4
比較例 5	N社製ODSカラム M	7. 4
比較例 6	S社製ODSカラム C	4. 2

【0059】

【発明の効果】

本発明によれば、200℃以下という比較的温和な温度で、したがって比較的簡易な反応設備でかつ低コストで、高性能液体クロマトグラフィー用充填剤を製造することができる。

【0060】

本発明による液体クロマトグラフィー用充填剤は、シラノール基残量が極めて少なく(^{29}Si 固体NMRにより求められるシラノール基残量が好ましくは5%以下)、塩基性化合物のテーリングを著しく抑制し、ピークの対称性を大幅に改善した高性能なものであり、特に逆相液体クロマトグラフィーに適し、かつ塩基性化合物の分析および分取に有用である。

【図面の簡単な説明】

【図1】 実施例1で得られた液体クロマトグラフィー用充填剤の ^{29}Si -NMRチャートである。

【図2】 実施例1で得られた液体クロマトグラフィー用充填剤のアミトリプチリンの液体クロマトグラフィーチャートである。

【図3】 実施例2で得られた液体クロマトグラフィー用充填剤の ^{29}Si -NMRチャートである。

【図4】 実施例2で得られた液体クロマトグラフィー用充填剤のアミトリプチリンの液体クロマトグラフィーチャートである。

【図5】 実施例3で得られた液体クロマトグラフィー用充填剤の ^{29}Si -NMRチャートである。

【図 6】 実施例 3 で得られた液体クロマトグラフィー用充填剤のアミトリプチリンの液体クロマトグラフィーチャートである。

【図 7】 比較例 1 で得られた液体クロマトグラフィー用充填剤の ^{29}Si -NMR チャートである。

【図 8】 比較例 1 で得られた液体クロマトグラフィー用充填剤のアミトリプチリンの液体クロマトグラフィーチャートである。

【図 9】 比較例 2 で得られた液体クロマトグラフィー用充填剤の ^{29}Si -NMR チャートである。

【図 1 0】 比較例 2 で得られた液体クロマトグラフィー用充填剤のアミトリプチリンの液体クロマトグラフィーチャートである。

【図 1 1】 比較例 3 の G 社製 ODS カラム I のアミトリプチリンの液体クロマトグラフィーチャートである。

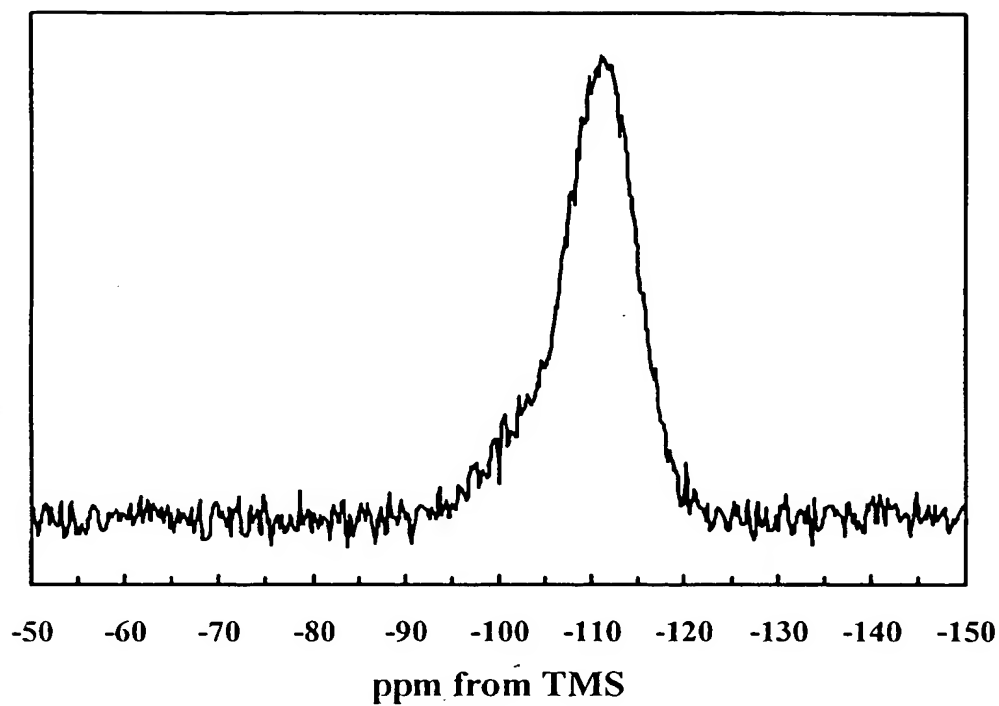
【図 1 2】 比較例 4 の Y 社製 ODS カラム P のアミトリプチリンの液体クロマトグラフィーチャートである。

【図 1 3】 比較例 5 の N 社製 ODS カラム M のアミトリプチリンの液体クロマトグラフィーチャートである。

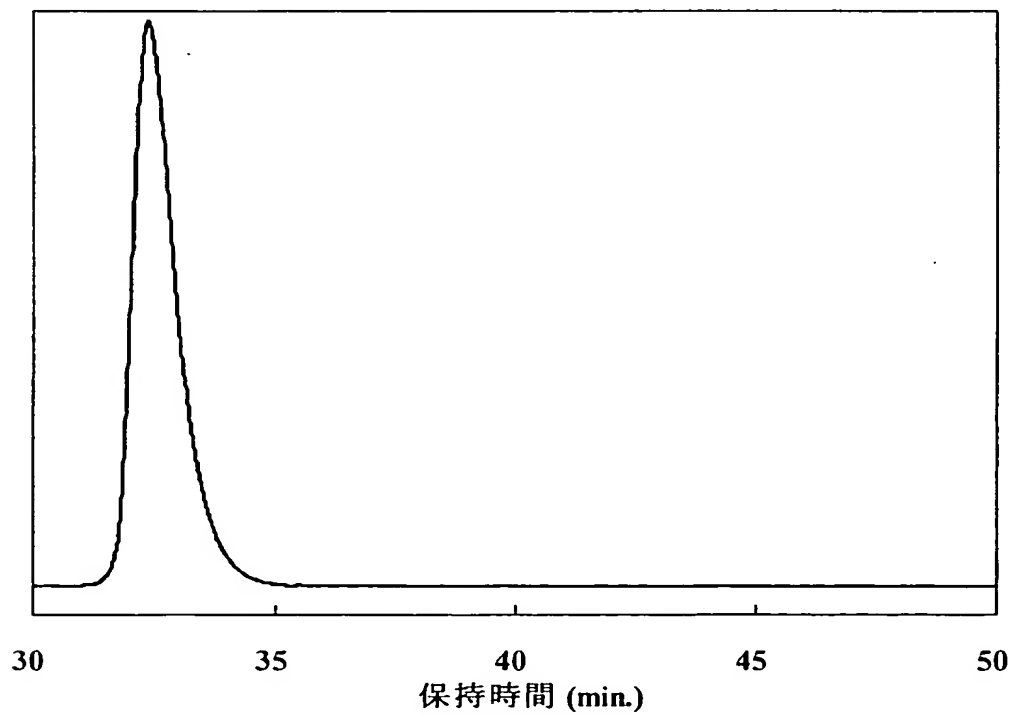
【図 1 4】 比較例 6 の S 社製 ODS カラム C のアミトリプチリンの液体クロマトグラフィーチャートである。

【書類名】 図面

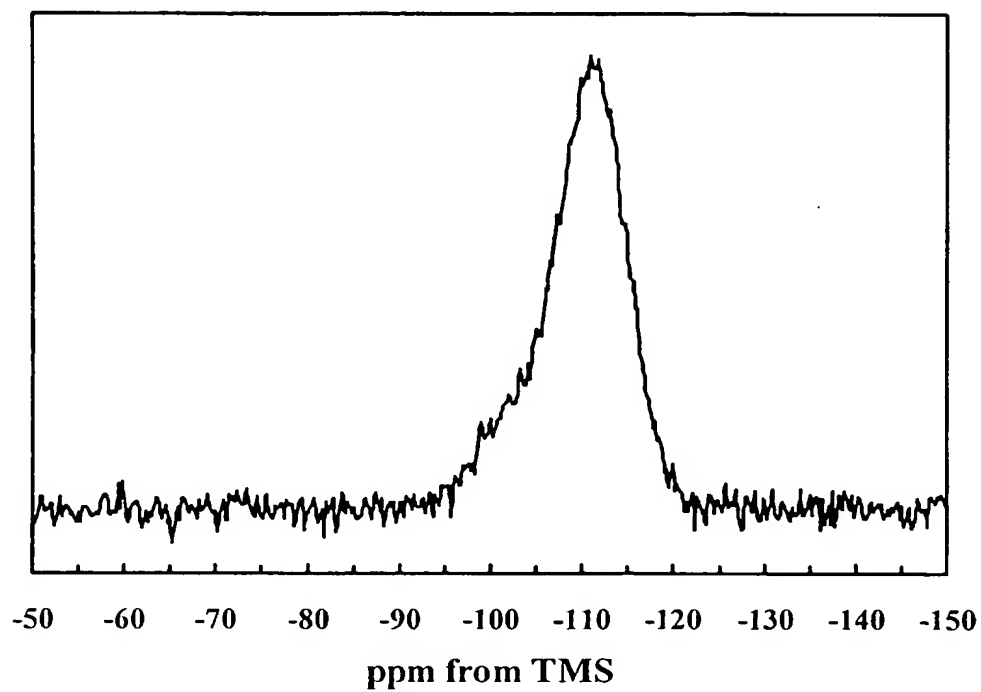
【図 1】



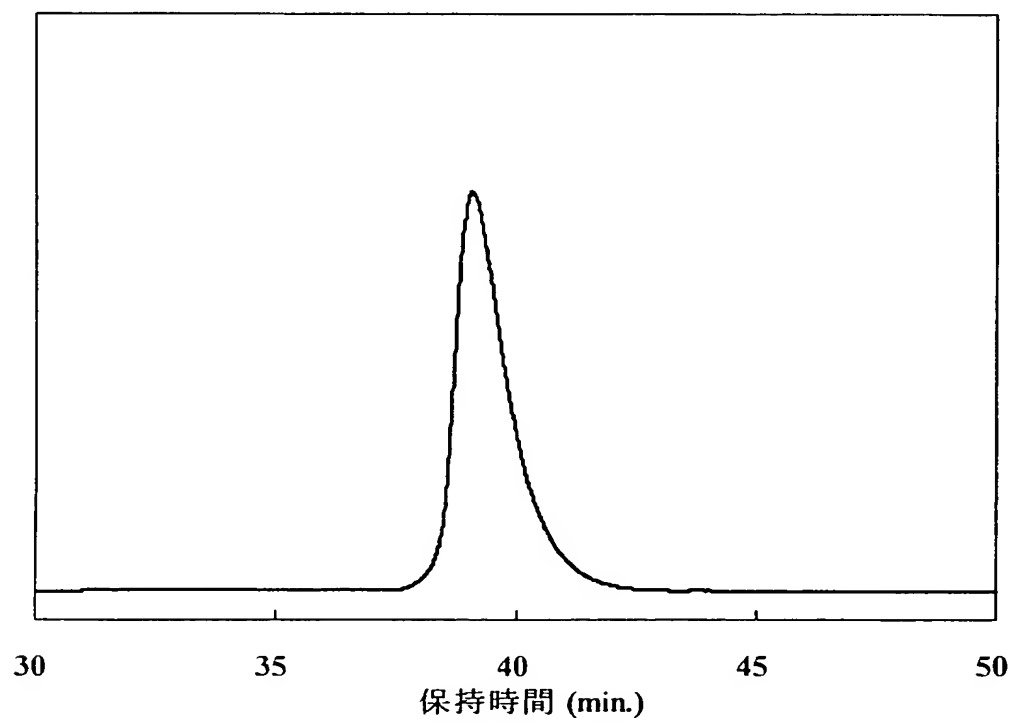
【図 2】



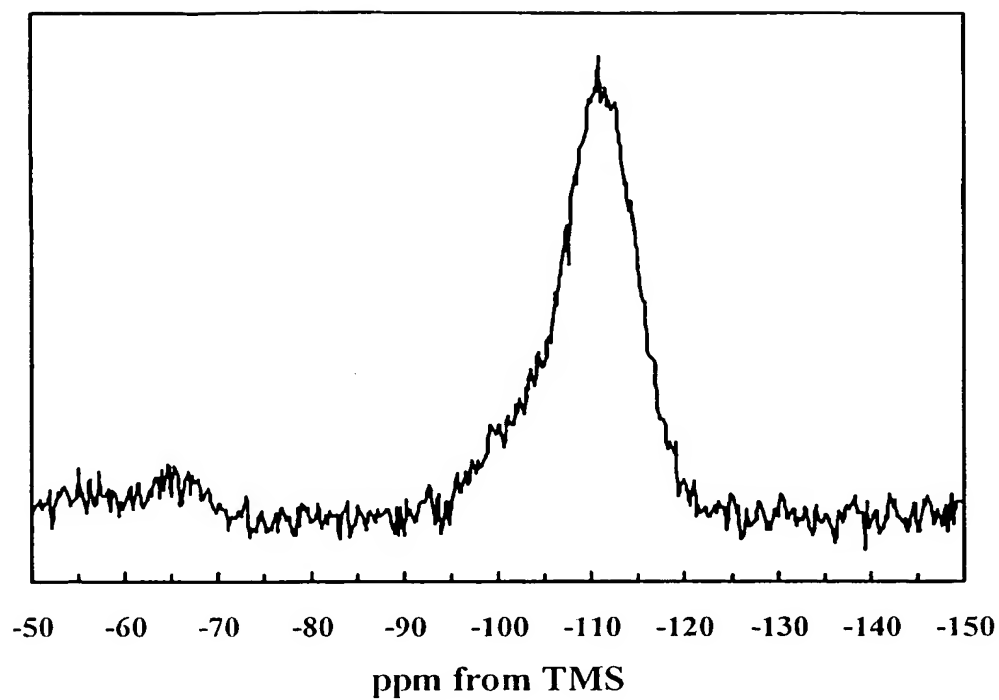
【図 3】



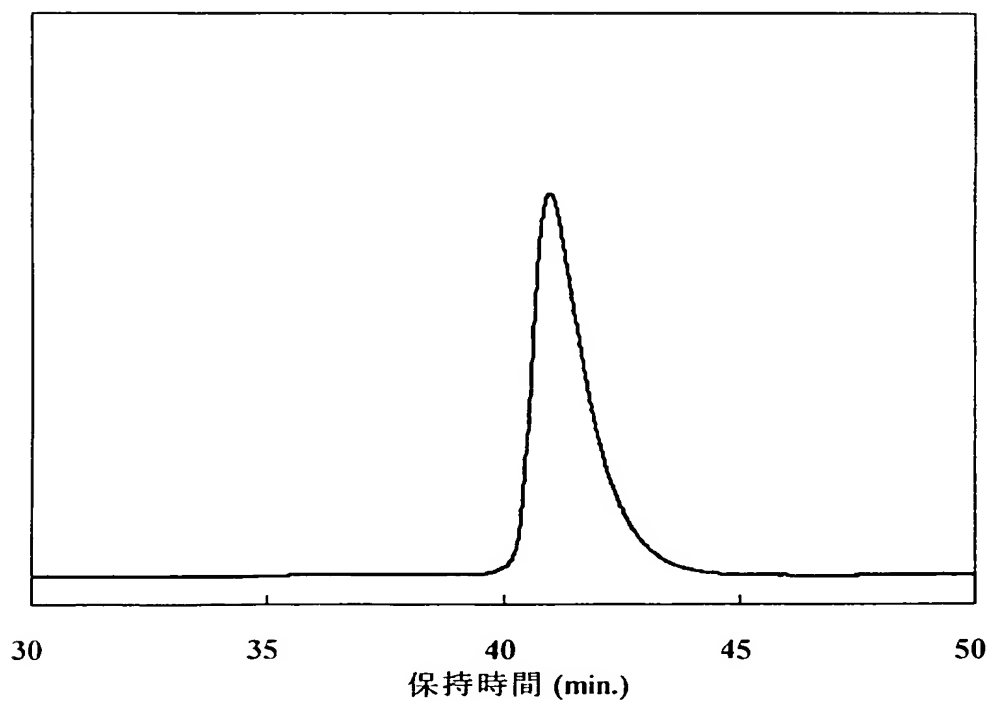
【図 4】



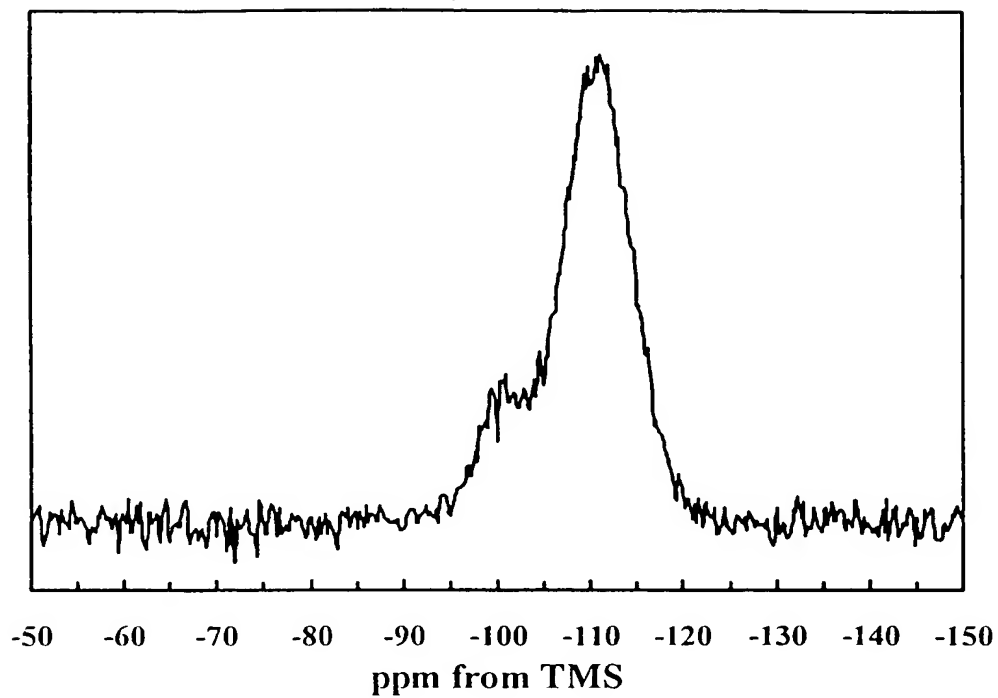
【図 5】



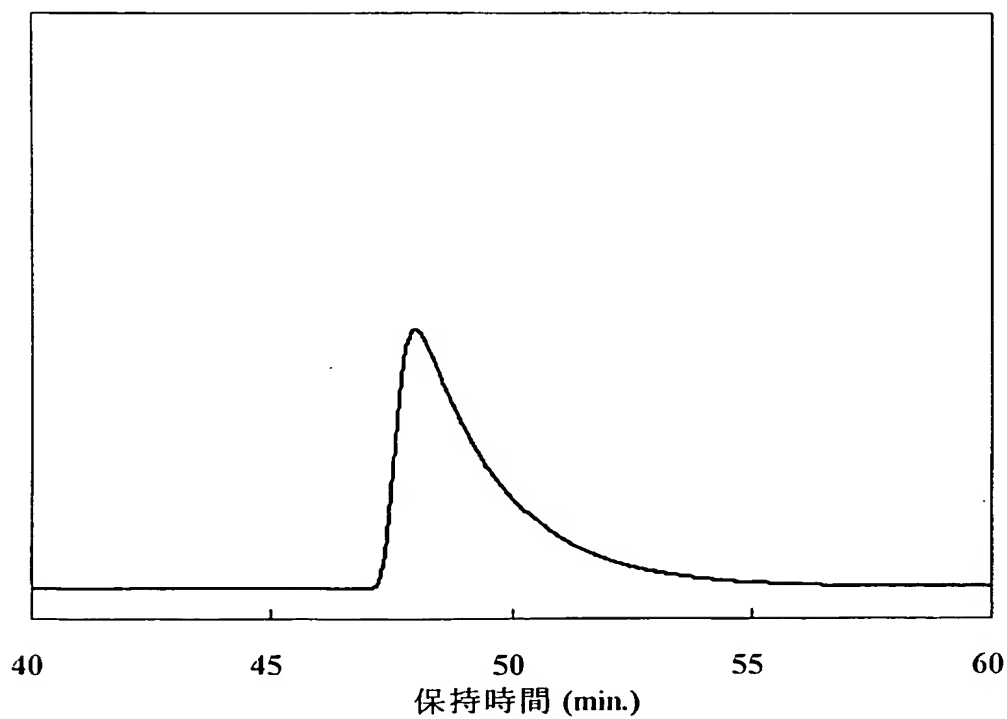
【図 6】



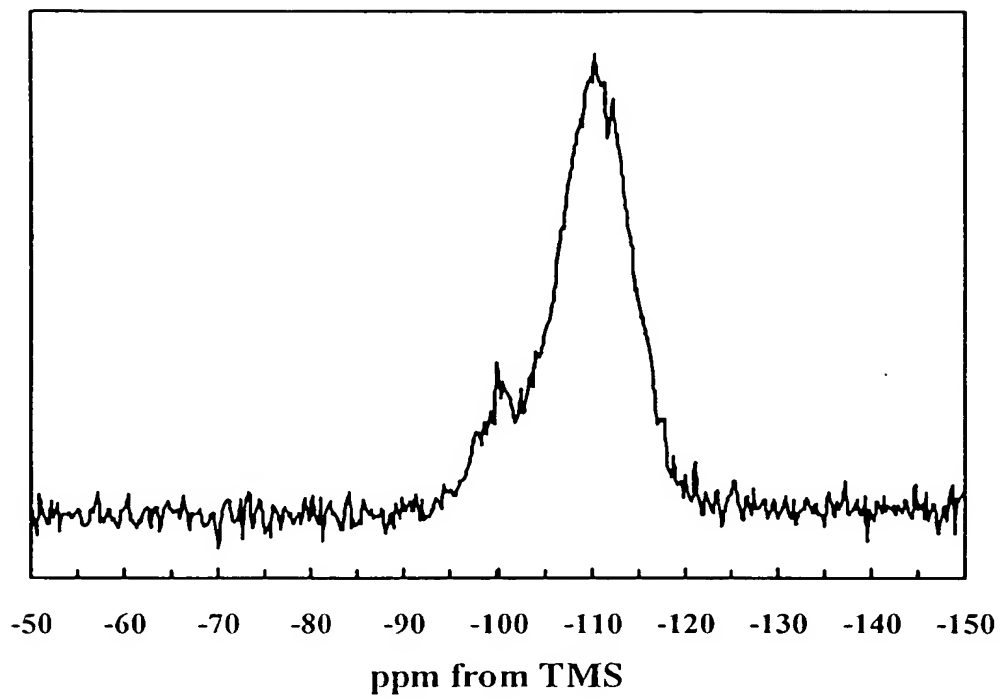
【図 7】



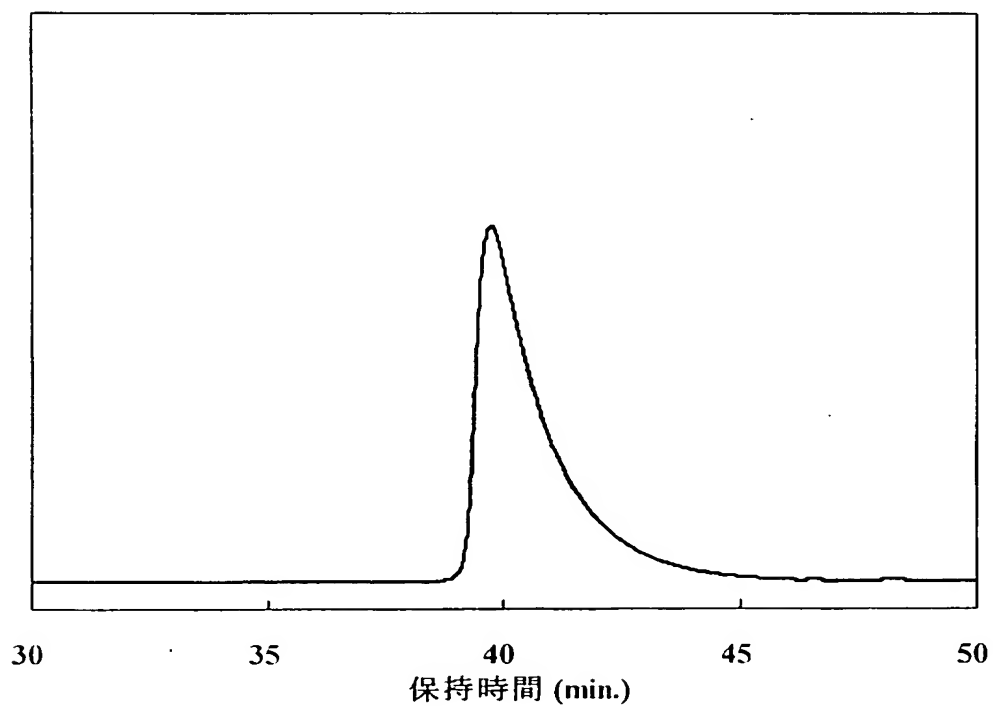
【図 8】



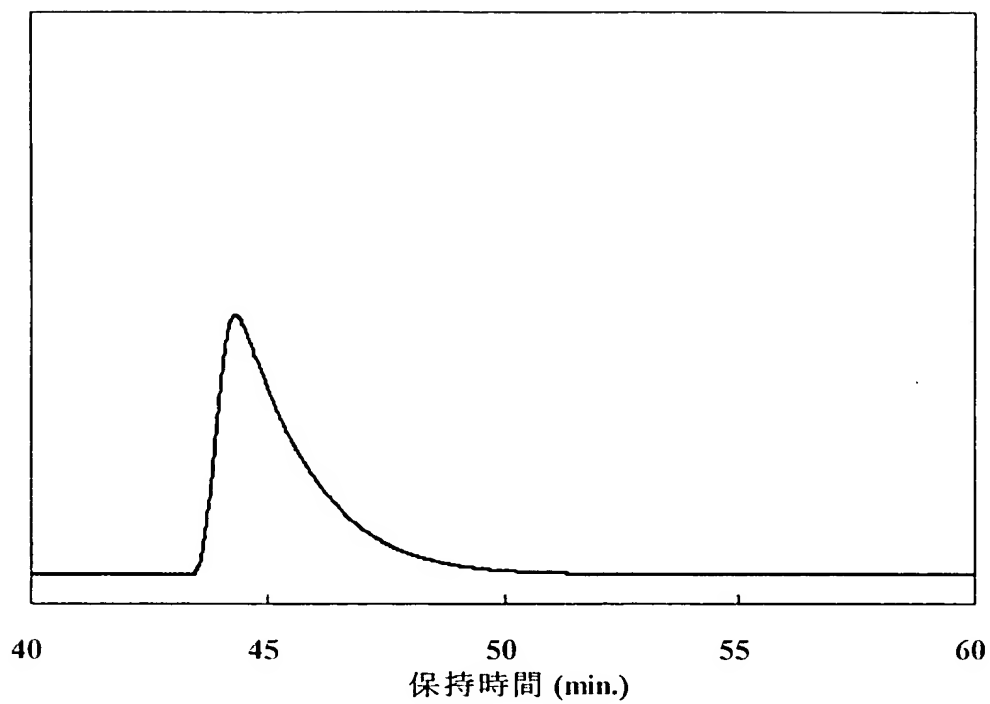
【図 9】



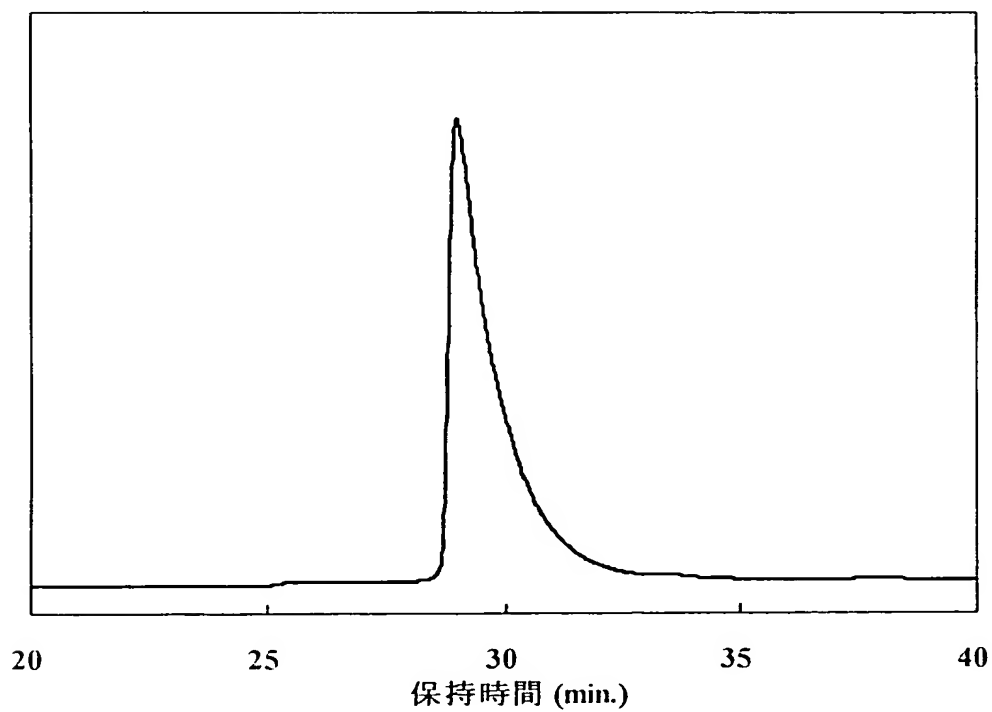
【図 10】



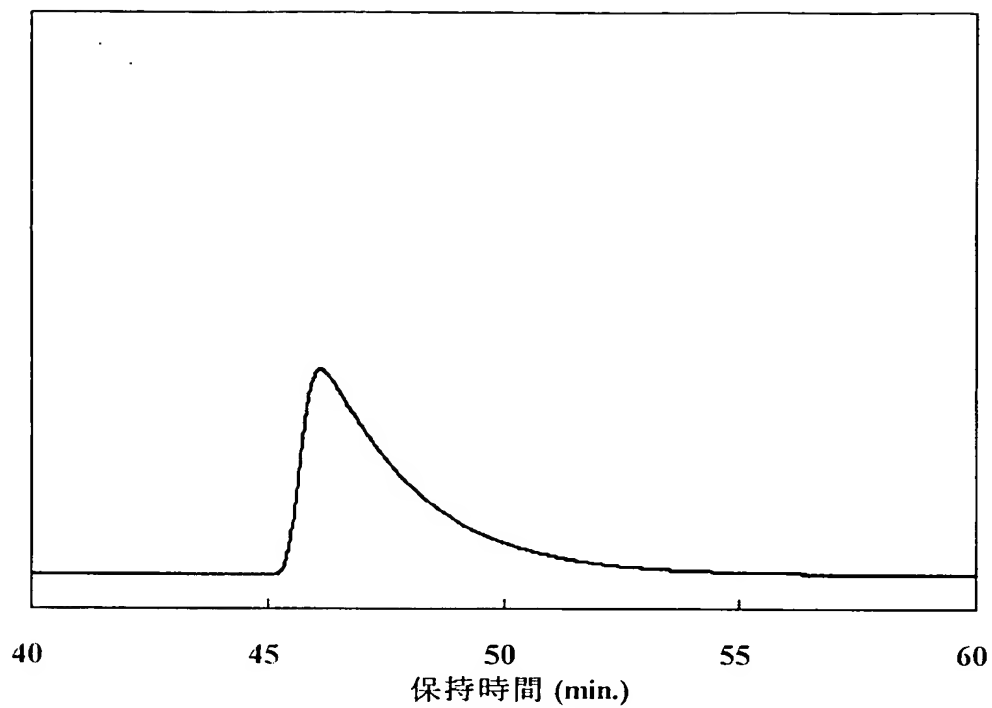
【図 1 1】



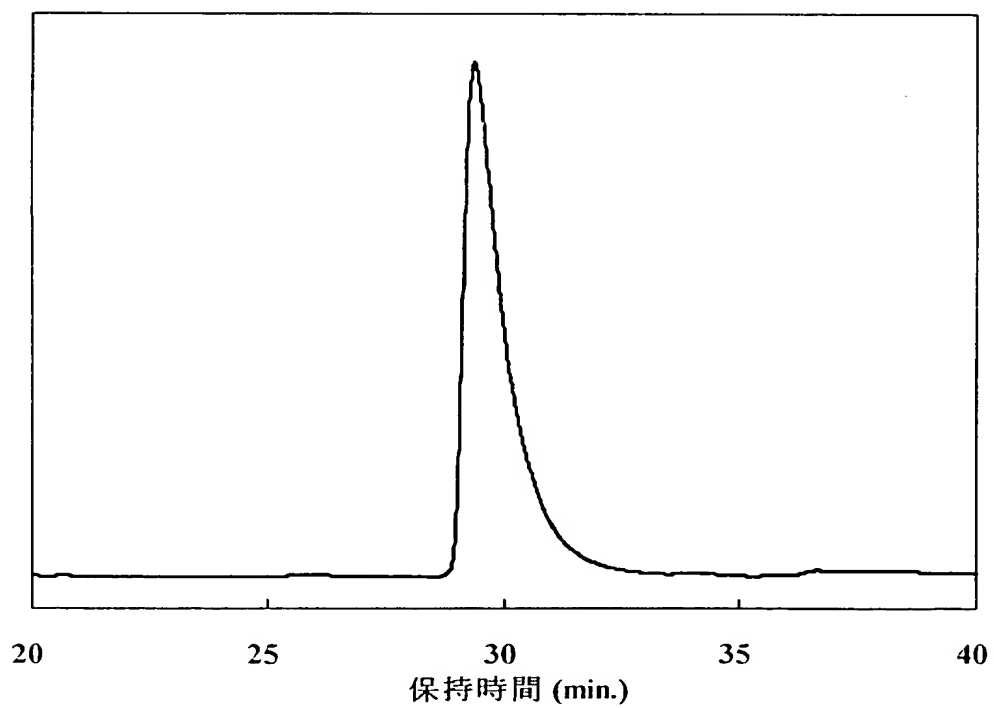
【図 1 2】



【図 13】



【図 14】



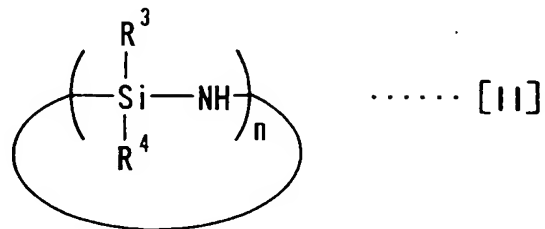
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 残存シラノール基を極めて少なくし、塩基性化合物のテーリングを著しく抑制した高性能液体クロマトグラフィー用充填剤を提供する。

【解決手段】 化学修飾剤で表面修飾されたシリカゲルに下記一般式 [II] で表されるエンドキャッピング剤を液相または気相で反応させてシリカゲル表面の残存シラノール基にエンドキャッピング剤を化学結合させる。式中、 R^3 および R^4 は、同一または異なり、炭素数 1～4 のアルキル基、 n は環を形成するユニットの係数で 2～10 の整数をそれぞれ意味する。

【化 1】



【選択図】 なし

特願 2 0 0 3 - 0 3 9 2 4 4

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [0 0 0 1 0 8 9 9 3]

1. 変更年月日	1 9 9 0 年 8 月 2 1 日
[変更理由]	新規登録
住 所	大阪府大阪市西区江戸堀 1 丁目 1 0 番 8 号
氏 名	ダイソー株式会社